

540, 187

JUN 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/054971 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 207/12**,
409/12, A61K 31/381, 31/40, 31/4025, A61P 1/06, 13/06
// (C07D 409/12, 333:00, 207:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014432

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1896/2002 18. Dezember 2002 (18.12.2002) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **PHARMACON FORSCHUNG UND BE-
RATUNG G.M.B.H.** [AT/AT]; Brunnwies 73, A-2780
Schärding (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **NOE, Christian, R.**
[AT/AT]; Riglgasse 4/12, A-1180 Wien (AT). **WALTER,
Martin, R.** [DE/DE]; Kirchstrasse 28, 65830 Kriftel (DE).

(74) Anwälte: **PUCHBERGER, Rolf** usw.; Reichsratsstrasse
13, A-1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM,
AT (Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ
(Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE,
DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Ge-
brauchsmuster), EE, EG, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (Gebrauchsmuster),
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Pa-
tent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION OF THE R,R (OR S,S) CONFIGURATION OF GLYCOPYRRONIUM STEREOISOMERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES R,R (ODER S,S) KONFIGURIERTEN GLYCOPYRRONIUM-STEREISOMERS

(57) Abstract: The invention relates to a method for the enrichment of the R,R- or S,S configuration of glycopyrronium isomers and the thienyl derivatives thereof with R,S or S,R configuration.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S-konfigurierten GlycopyrroniumIsomere und ihrer Thienylderivate mit R,S- oder S,R-Konfiguration.



WO 2004/054971 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

5

10 **Verfahren zur Herstellung des R,R (oder S,S) konfigurierten Glycopyrronium-
Stereoisomers**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S-konfigurierten Glycopyrronium-Isomere und deren Thienyl-Analoga mit R,S- oder S,R-Konfiguration.

15

Muskarinrezeptoren blockierende Substanzen (Antimuskarinika) werden weltweit in großem Umfang bei zahlreichen Krankheitsbildern eingesetzt (Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw Hill, 1996; Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001), wie z. B. zur Behandlung von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, Blasenentleerungsstörungen, Nieren- und Gallensteinkoliken sowie Irritationen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals (u.a. bei Colon irritabile).

Diese Wirkungen werden von fünf verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen vermittelt. Einzelne Ligand-Stereoisomere können unterschiedliche Affinitäten an diesen fünf Rezeptor-Subtypen aufweisen und damit verschiedene – erwünschte – Wirkungen gegenüber anderen – unerwünschten – bevorzugt hervorrufen. Selektive Substanzen sind nicht selektiven Wirkstoffen wegen derer geringeren Nebenwirkungen vorzuziehen, was in einigen Fällen durch den Einsatz einzelner reiner Stereoisomere erreicht werden kann.

Das Glykopyrronium-Isomere mit der R,R-Konfiguration weist besonders günstige pharmakologische Eigenschaften auf (WO9821183). Seine Herstellung ist beschrieben (WO9821183). Glykopyrroniumbromid bzw. davon abgeleitete Verbindungen beinhalten zwei stereogene Zentren, woraus sich die Existenz von jeweils vier Stereoisomeren ergibt.

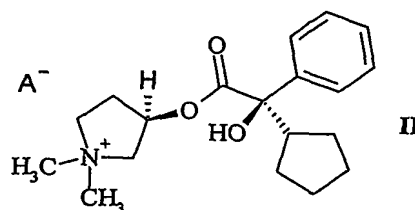
- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3R,2'R-konfigurierten Glykopyrroniumsalzen bzw. von mit Glykopyrroniumbromid verwandten Verbindungen mit entsprechender räumlicher Anordnung (z.B. im Fall von Thienyl aufgrund der Cahn, Ingold, Prelog-Regel = 3R,2'S-Anordnung), dadurch gekennzeichnet,
 5 dass man aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3R,2'S- oder aus 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (bzw. im Fall der Thienyl-Analoga aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3R,2'R- oder aus 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer) mittels Verwendung eines geeigneten Lösungsmittel während der Quarternisierung und/oder mittels Umkristallisieren der quartären Salze das ge-
 10 wünschte Stereoisomer isoliert.

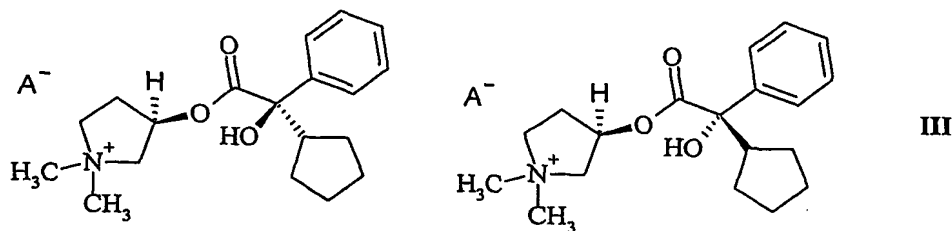
Das Verfahren ist grundsätzlich in gleicher Weise geeignet, die Antipoden (3S,2'S bei der Phenyl-Verbindung, bzw 3S,2'R beim Thienyl-Analogen) herzustellen, wenn man die Antipoden einsetzt (3S,2'S + 3S,2'R oder 3S,2'S + 3R,2'S bei der Phenyl-Verbindung,
 15 bzw 3S,2'R + 3S,2'S oder 3S,2'R + 3R,2'R beim Thienyl-Analogen).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren

a) zur Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),



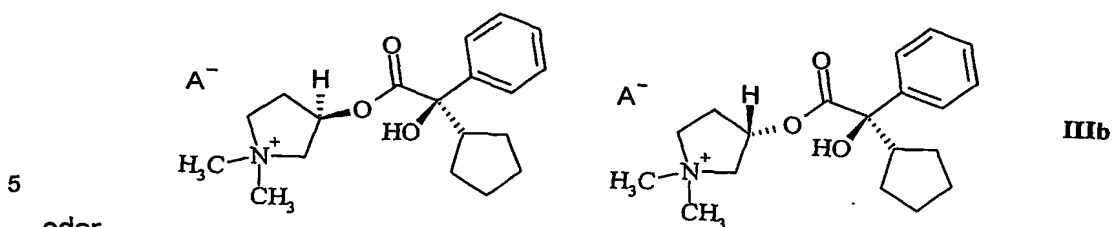
25 aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)



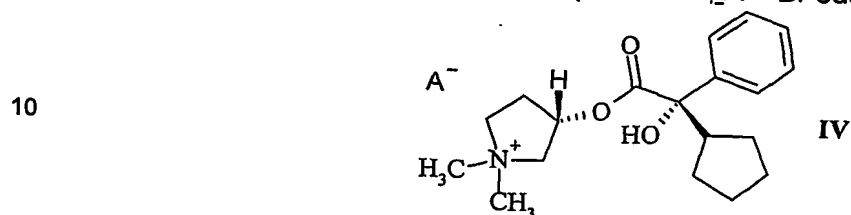
oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

35

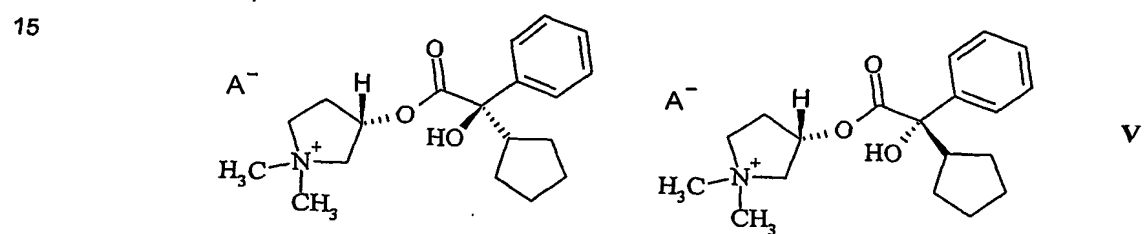
- 3 -



b) zur Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

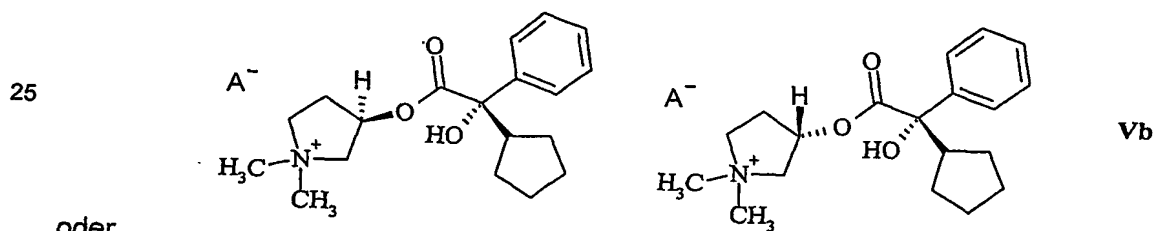


aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)



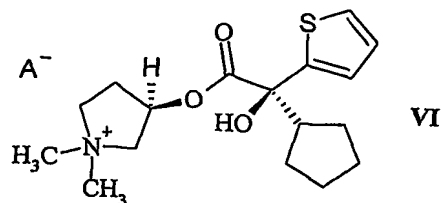
20

oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)



c) zur Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),

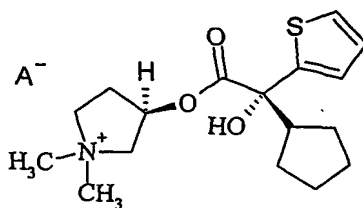
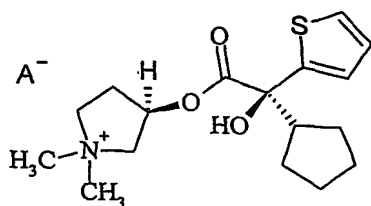
30



35

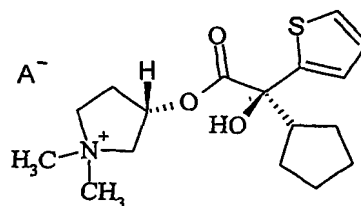
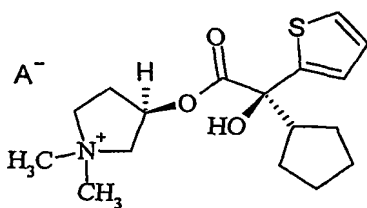
aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)

- 4 -



VII

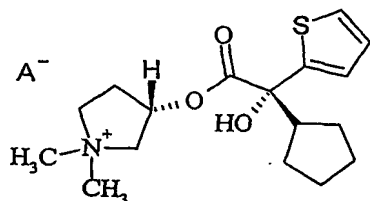
oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)



VIIb

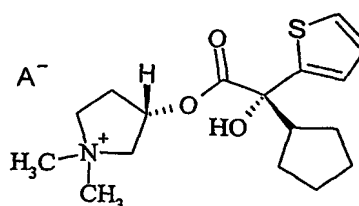
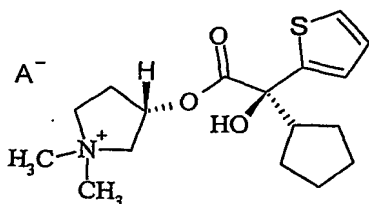
oder

d) zur Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



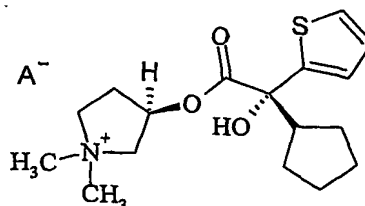
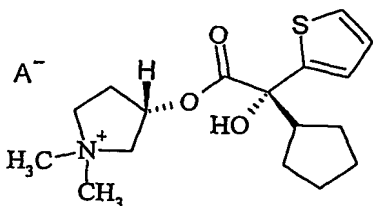
VIII

aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



IX

oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



IXb

das dadurch gekennzeichnet ist,
dass man bei der Quarternisierung zu den oben genannten Diastereomerengemischen ein geeignetes Lösungsmittel verwendet, um das jeweils zu isolierende Stereoisomer

- 5 -

angereichert als Niederschlag zu erhalten
und/oder

dass man die oben beschriebenen Diastereomerengemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder -gemisch umkristallisiert und dabei das
5 jeweils gewünschte Isomer angereichert erhält.

Bei einer der Ausführungsformen der Erfindung werden bei dem Verfahren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische mit einem Wassergehalt verwendet, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.
10

Führt man die Quarternisierungen der Diastereomerengemische der zu Grunde liegenden tertiären Basen zu den genannten Diastereomerengemischen der Ammoniumsalze in einem geeigneten Lösungsmittel mit ausreichendem Wassergehalt durch, erhält man
15 die erwünschten Stereoisomere im Niederschlag angereichert, während das jeweils andere Diastereomer in Lösung verbleibt.

Zur Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann zur Quarternisierung ein Lösungsmittel verwendet werden, in dem sich die tertiäre Base sowie die entstehenden
20 quartären Salze lösen und der Zusatz eines weiteren Lösungsmittels die Kristallisation des erwünschten Isomers bewirkt.

Gemäß einem weiteren Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Quarternisierung ein Lösungsmittel verwendet, in dem sich beide Diastereomere der
25 entstehenden quartären Salze schlecht lösen und der Zusatz eines weiteren Lösungsmittels dazu führt, dass das unerwünschte Isomer in Lösung geht oder als Öl anfällt.

Als geeignete Lösungsmittel für die Quarternisierung kann man beispielsweise verzweigte und unverzweigte Alkohole mit niederem Molekulargewicht, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Propanol, tert-Butanol, Isobutanol, n-Butanol, sowie Aceton, Butanon, Acetonitril und dergleichen, jeweils rein oder als Gemische mit anderen Lösungsmitteln, nennen.
30

In der Praxis wurde bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Quarternisierung als Lösungsmittel bevorzugt Aceton, vorzugsweise mit einem Wassergehalt von etwa 0,5 - 2 % (bei einer Konzentration von etwa 5 - 20% Base in Lösungsmittel), noch bevorzugter mit einem Wassergehalt von etwa 1 % verwendet.
35

Gemäß einem weiteren Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zum Umkristallisieren ein Lösungsmittel verwendet, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt, um die
5 Kristallisation herbeizuführen.

Bevorzugt werden/wird zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt.

10 Gemäß einem weiteren Merkmal wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Umkristallisieren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst und die Kristallisation durch Abkühlung erreicht.

Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Umkristallisieren das
15 Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erreicht.

Bevorzugt wurde bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Umkristallisieren das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol, welches einen Wassergehalt
20 von etwa 0,2 – 3 % (bei einer Konzentration von etwa 5 – 30 % quartäres Ammoniumsalz in Lösungsmittel), noch bevorzugter etwa 0,5 % aufweist, gelöst und die Kristallisation durch Abkühlung erreicht.

Als geeignete Lösungsmittel für das Umkristallisieren kann man beispielsweise ver-
25 zweigte und unverzweigte Alkohole mit niederem Molekulargewicht, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Propanol, tert-Butanol, Isobutanol, n-Butanol, sowie Aceton, Butanon, Acetonitril und dergleichen, jeweils rein oder als Gemische mit anderen Lösungsmitteln, nennen.

30 Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

Sowohl bei der Quarternisierung der zu Grunde liegenden tertiären Basen zu den ge-
35 nannten Diastereomerengemische der Ammoniumsalze als auch beim Umkristallisieren der quartären Salze wird durch Nachwaschen der Niederschläge des erwünschten Stereoisomers an dessen Oberfläche anhaftendes unerwünschtes Isomer entfernt. Dieses

Nachwaschen kann auch noch nach Isolierung des Rohproduktes durchgeführt werden, indem man das Rohprodukt in einem Lösungsmittel, in welchem es nur teilweise gelöst wird (bevorzugt Aceton mit einem Wassergehalt von 1%), digeriert und anschließend den vom unerwünschten Diastereomer gereinigten Niederschlag absaugt.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in Kombination mit anderen Verfahren zur Steigerung der Stereoisomerenreinheit vorteilhaft genutzt werden:

Sollten z. B. die zur Quarternisierung eingesetzten Basen oder die quartären Ammoniumsalze bereits Diastereomeren-angereichert vorliegen, so kann diese Anreicherung

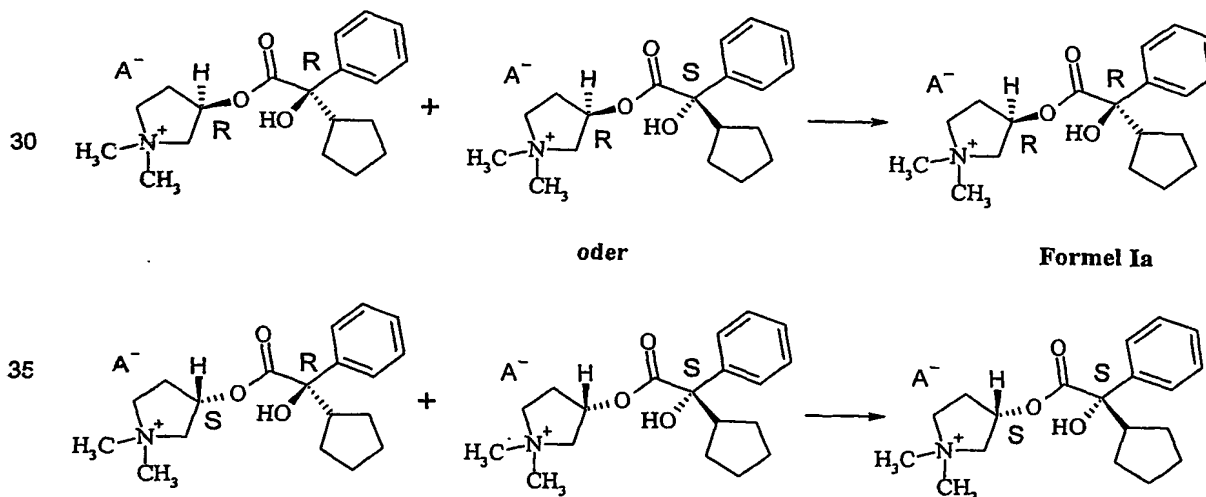
10 mit dem erfindungsgemäßen Verfahren optimiert werden.

Andererseits kann das erfindungsgemäße Verfahren im Sinne einer Vorreinigung bereits einen hohen Stereoisomerenüberschuss bewirken, der bei Anwendung eines darauf folgenden Verfahrens zur weiteren Steigerung der Stereoisomerenreinheit vorteilhaft ist.

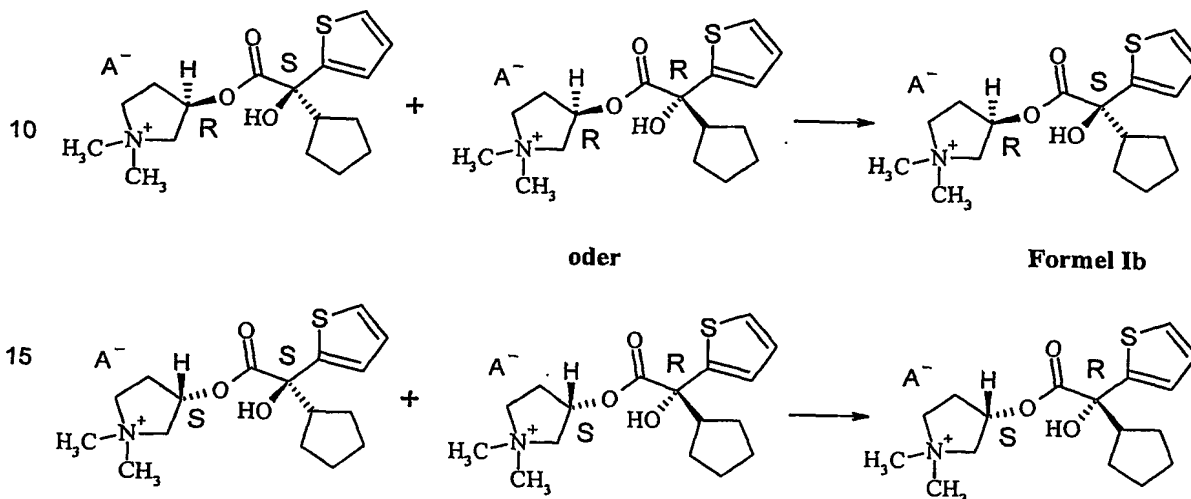
15

Das beanspruchte Verfahren ist geeignet, aus dem bei Verwendung des 3R-konfigurierten enantiomerenreinen Aminoalkohols und der razemischen Säure (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) entstehende 3R,2'R- / 3R,2'S-Diastereomergemisch des tertiären Glycopyrrolats bzw. bei Verwendung von 3S-

20 konfiguriertem Aminoalkohol das entstehende Gemisch aus 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomeren mittels Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels während der Quarternisierung und/oder durch Umkristallisieren der quartären Ammoniumsalze das Isomer anzureichern, bei welchem die asymmetrischen Zentren der Aminoalkoholkomponente und der Säurekomponente die selbe Bezeichnung der Absolutkonfiguration tragen (also 3R,2'R und 3S,2'S; Formel Ia). Durch Wiederholen der Kristallisationsprozedur lässt sich die Stereoisomerenreinheiten weiter perfektionieren.



Im Falle des 2-Thienyl-Analogon erhält man aus dem Diastereomerenmischung aus 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer bzw. aus dem 3S,2'R-/3S,2'S-Diastereomerenmischung auf Grund der höheren Priorität des Thienylrestes die Stereoisomere, welche die entgegengesetzte Bezeichnung der Konfiguration tragen (also 3R,2'S und 3S,2'R; Formel Ib), aber die selbe räumliche Anordnung wie bei der Phenyl-Verbindung aufweisen.



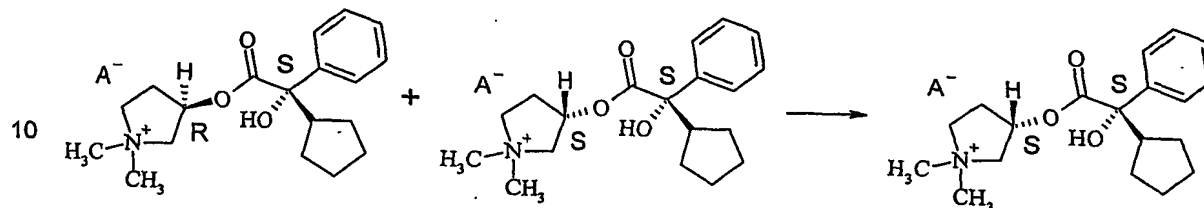
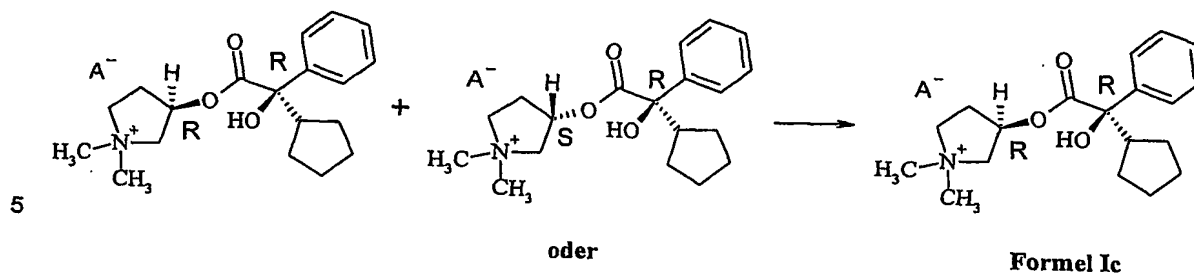
Alternativ dazu kann man auch von einer enantiomerenreinen Säurekomponente (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) und einem racemischen Aminoalkohol ausgehen und aus dem resultierenden basischen Diastereomerenmischung mittels Verwendung eines geeigneten Lösungsmittel während der Quarternisierung und/oder mittels Umkristallisieren der quartären Salze das gewünschte Stereoisomer isolieren.

25

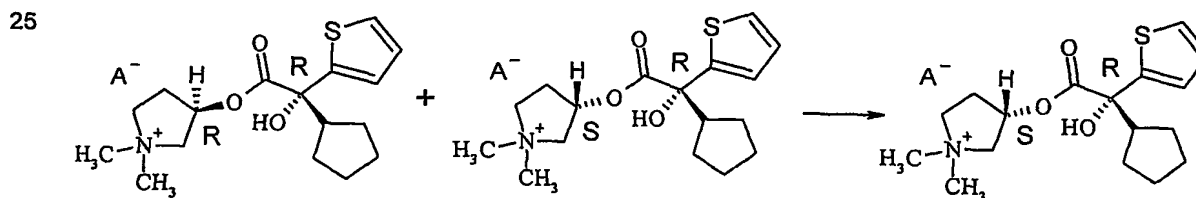
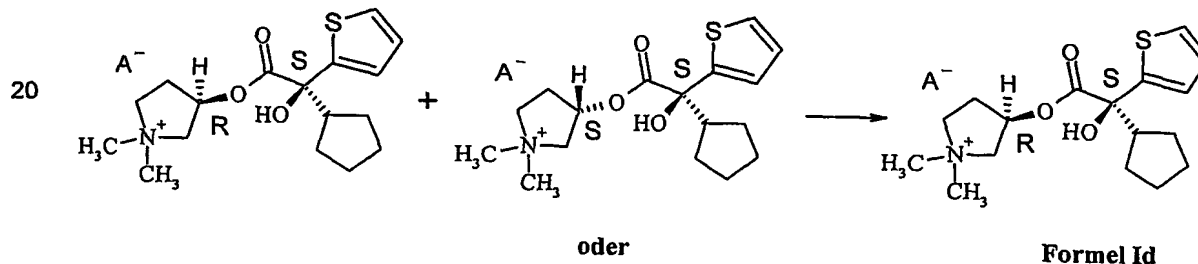
Im Falle der 2R-konfigurierten Säurekomponente erhält man dabei aus dem entstehenden 3R,2'R- / 3S,2'R- Diastereomerenmischung des tertiären Glycopyrrolats bzw. bei Verwendung von 2S-konfigurierter Säurekomponente aus dem entstehenden Gemisch aus 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomeren mittels Verwendung eines geeigneten Lösungsmittel während der Quarternisierung und/oder durch Umkristallisieren der quartären Ammoniumsalze das Isomer, bei welchem die asymmetrischen Zentren der Aminoalkoholkomponente und der Säurekomponente die selbe Bezeichnung der Absolutkonfiguration tragen (also 3R,2'R bzw. 3S,2'S; Formel Ic).

30

- 9 -



Im Falle des 2-Thienyl-Analogon erhält man aus dem Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Isomer bzw. aus dem 3R,2'R-/3S,2'R-Diastereomerengemisch auf Grund der höheren Priorität des Thienylrestes die Stereoisomere, welche die entgegengesetzte Bezeichnung der Konfiguration tragen (also 3R,2'S und 3S,2'R; Formel Id), aber die selbe räumliche Anordnung wie bei der Phenyl-Verbindung aufweisen.



30 Kristallisiert man im Falle des Glycopyrroniumbromids dagegen ein Gemisch aller vier Isomere des quartären Ammoniumsalzes um, so erhält man als Feststoff eine Mischung aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Isomer, d.h. das Isomer mit den vorteilhaftesten pharmakologischen Eigenschaften geht bei dieser Methode verloren.

35 Zur Isolierung der genannten Stereoisomere aus den Diastereomerengemischen quartärer Ammoniumsalze ist der Einsatz verschiedener Kristallisationsmethoden möglich.

Als Solventien zur Umkristallisation sind allgemein alle Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische geeignet, in denen das Diastereomerengemisch – gegebenenfalls durch Erhitzen – in Lösung gebracht und durch geeignete Maßnahmen Kristallisation hervorgerufen werden kann, wobei im Feststoff das gewünschte Isomer angereichert anfällt.

5

Als geeignete Maßnahmen, um in der Lösung des Diastereomerengemisches Kristallisation zu initiieren, seien genannt: Abkühlen der Lösung, Zusatz von weiteren Lösungsmitteln, in denen das gewünschte Isomer eine geringere Löslichkeit als im ursprünglichen Lösungsmittel aufweist, Einengen des Lösungsmittelvolumens, Entfernen einer

10 Komponente des Lösungsmittelgemisches, in der das gewünschte Isomer eine höhere Löslichkeit aufweist, als im verbleibenden Lösungsmittelgemisch.

Wie festgestellt wurde, zeigt das unerwünschte Isomer ein stark hygroskopisches Verhalten, während dies bei dem gewünschten Isomer nicht zu beobachten ist. Bei einer

15 der Ausführungsformen des beanspruchten Verfahrens, bei welchem ein Lösungsmittel mit ausreichendem Wassergehalt verwendet wird bzw. einem wasserfreien Lösungsmittel Wasser zugesetzt wird, führt diese Eigenart dazu, dass ausschließlich das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder ein abtrennbares Öl bildet.

20 Bevorzugt wird die Verwendung von flüchtige Lösungsmittel, die aus dem gewonnenen Feststoff leicht zu entfernen sind.

Besonders bevorzugt sind Lösungsmittel, aus denen ausschließlich das gewünschte Stereoisomer als Feststoff kristallisiert.

25 Das hier beanspruchte Verfahren erlaubt es, mit geringem technischen Aufwand kostengünstig das gewünschte Stereoisomer in sehr hoher Reinheit zu erhalten.

Der Verbrauch an Edukten auf Grund der Isomerentrennung nach dem letzten Reaktionsschritt ist relativ hoch gegenüber anderen denkbaren Verfahren, bei denen die Trennung von Isomeren bei einem früheren Abschnitt des Syntheseweges erfolgt.

30 Dieser vermeintliche Nachteil wird jedoch durch die einfache Durchführbarkeit des beanspruchten Verfahrens überkompensiert.

Insbesondere die Tatsache, dass bei diesem Verfahren das gewünschte Isomer gegenüber dem unerwünschten Diastereomer eine drastisch erhöhte Tendenz zum Kristallisieren aufweist, macht den besonderen Vorteil dieses Verfahrens aus und verdient besondere

35 Beachtung.

Die enantiomerenreine Aminoalkoholkomponente kann nach Techniken hergestellt wer-

den, die in der Literatur beschrieben sind (Razematspaltung und asymmetrische Synthese: *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1314-1328). Selbiges gilt auch für die Säurekomponente: (Razematspaltung: *Bioorg. Med. Chem.* 7 (1999) 2555-2567; asymmetrische Synthese: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 2037-2038). Somit ist die Durchführbarkeit
5 des Verfahrens gegeben.

Im Hinblick auf die technische Verwertbarkeit zeigt die erfindungsgemäße Methode deutliche Vorteile gegenüber anderen denkbaren Verfahren zur Herstellung des genannten Stereoisomers aus dem jeweiligen Diastereomerengemisch. So sind bei dem
10 erfindungsgemäßen Verfahren keine zusätzlichen, zum Teil sehr teuren und eventuell in größeren Mengen überhaupt nicht zugänglichen, chiralen Auxiliare nötig. Der Einsatz einer einzigen enantiomerenreinen Substanz, die ohnehin Baustein des Produktes ist, reicht aus. Damit ist die Herstellung des reinen Isomers kaum aufwändiger, als die Produktion des Gemisches aus allen vier Isomeren, oder gar des sich derzeit im Handel be-
15 findlichen Isomerengemisches aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Glycopyrroniumbromid. Im letztgenannten Fall ist das therapeutisch sinnvollste Isomer nicht einmal im Produkt enthalten.

Außerdem vermeidet das erfindungsgemäße Verfahren zusätzliche Arbeitsschritte, die
20 bei Razematspaltungen nötig sind, wie Kristallisieren mit chiralen Basen oder Säuren, mehrfaches Umkristallisieren der entstehenden Salze, Freisetzen aus den genannten Salzen und im Falle der Säurekomponente eine vorhergehende Verseifung des Esters und eine erneute Methylesterbildung.

25 Die nachfolgenden Beispiele dienen der Beschreibung der Erfindung und stellen keine Beschränkung derselben dar.

Beispiel 1

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-
30 pyrrolidiniumbromid
(Formel Ia: A⁺ = Br⁻)

Umesterung

In einer trockenen Reaktionsapparatur werden 0,17 mol (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und 0,17 mol razemischer 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylelessigsäuremethylester in 800 ml
35 n-Heptan abs. vorgelegt. Anschließend werden 400 ml Heptan zum Entfernen aller Feuchtigkeitsspuren destillativ entfernt und durch den Wasserabscheider abgelassen. Nach dem Abkühlen werden 0,9 g NaOMe (10 mol%) zugesetzt und wiederum zum Sie-

den erhitzt. Die übergehende Menge Lösungsmittel wird über 5-6 h fortlaufend mittels Tropftrichter ersetzt. Nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Na_2SO_4 / K_2CO_3 2:1 getrocknet. Entfernen von Trocken- und Lösungsmittel liefert die freie Base mit 82% Ausbeute.

5 Quarternisierung:

Die freie Base wird durch Zugabe von 3 eq Methylbromid, gelöst in tert-Butylmethylether, quarterniert und das kristallin anfallende Produkt mit 93% Ausbeute abgesaugt. Die entstandene Diastereomerenmischung aus (3R,2'S)- und (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid liegt im Verhältnis von

10 etwa eins zu eins vor.

Diastereomerentrennung durch Umkristallisation:

Das Rohprodukt wird in 250 ml Methanol gelöst, mit 300 ml Ethylacetat verdünnt und mit 450 ml Diethylether versetzt. Nach zwei Tagen werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und ein zweites Mal umkristallisiert. Man erhält in 50%-iger Ausbeute das

15 (3R,2'R)-Isomer.

Analytische Daten:

Aussehen: farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) (300 MHz): δ = 7.55-7.52 (m, 2H, Phenyl); 7.37-7.24 (m, 3H, Phenyl);
20 5.42-5.34 (m, 1H); 4.67 (s, H_2O); 3.65 (dd, 1H); 3.61-3.43 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.13-2.98 (m, 1H, Cyclopentyl-Methin); 3.04 (s, 3H, NCH_3 , (3R,2'R)); 2.75 (s, 3H, NCH_3 , (3R,2'R)); 2.71-2.55 (m, 1H); 2.30-2.17 (m, 1H (3R,2'R)); 1.65-1.43 (m, 7H, Cyclopentyl); 1.19-1.05 (m, 1H)

Die dazu diastereomeren Verbindungen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die
25 Verschiebungen folgender Signale: 3.08 (s, NCH_3); 2.91 (s, NCH_3); 2.11-1.92 (m)

Aus dem Vergleich der Integrale der Signale bei 2.75 (s, 3H, NCH_3 , (3R,2'R)) und 2.91 (s, NCH_3 (Diastereomere)) ergibt sich für das R,R-Glycopyrroniumbromid ein Diastereomerenüberschuss von über 98% de. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) (50 MHz): δ = 177.1 (s, $1'-\text{COO}$); 143.2 (s, Phenyl); 131.4 (d, Phenyl); 131.0 (d, Phenyl); 128.8 (d, Phenyl); 83.2 (s); 76.6 (d); 72.9 (t); 67.6 (t); 56.3 (q, NCH_3); 55.6 (q, NCH_3); 47.5 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.4 (t); 29.2/28.8/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen)

Summenformel / Masse des Kations: $(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3)^+ (\text{Br})^-$ / 318.44;

35 (ESI+)-Massenspektrum: 318.2 = M^+

Elementaranalyse: Ber.: C 57,29 H 7,09 N 3,52; Gef.: C 57,41 H 7,00 N 3,54

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

Beispiel 2

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-
5 pyrrolidiniumbromid
(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol. Dazu wird das Rohprodukt in der Siedehitze in der 8-fachen
10 Gewichtsmenge Isopropanol gelöst. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und saugt die entstandenen Kristalle ab. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

15

Beispiel 3

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-
pyrrolidiniumiodid
(Formel Ia: A⁻ = I⁻)

20 Umesterung, Quarternisierung (mit Methyljodid) und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumiodid führt zu den selben NMR-spektroskopischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 4

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quarternisierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 7.33 (d, 1H, Thienyl); 7.13 (d, 1H, Thienyl); 6.96 (dd, 1H, Thienyl); 5.50-5.42 (m, 1H); 4.67 (s, H₂O); 3.78-3.62 (m, 2H); 3.58-3.47 (m, 2H); 3.08 (s, 3H, N-CH₃, (3R,2'S)); 3.01-2.83 (m, 4H, N-CH₃, (3R,2'S) und Cyclopentyl-Methin); 2.76-
35 2.62 (m, 1H); 2.37-2.22 (m, 1H (3R,2'S)); 1.65-1.20 (m, 8H, Cyclopentyl-Methylen).

Die dazu diastereomeren Verbindungen (3R,2'R und 3S,2'S) unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 3.11 (s, NCH₃); 3.04 (s, NCH₃);

2.15-2.03 (m).

Der Diastereomerenüberschuss wurde mittels kapillar-elektrophoretischer Methode auf über 98% bestimmt. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

- 5 ^{13}C -NMR (50 MHz, D_2O): δ = 176.2 (s, $1'\text{-COO}$); 147.7 (s, Thienyl); 130.1 (d, Thienyl); 128.8 (d, Thienyl); 128.4 (d, Thienyl); 82.2 (s); 76.9 (d); 72.9 (t); 67.7 (t); 56.4 (q, NCH_3); 55.8 (q, NCH_3); 49.4 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.5 (t); 29.2/29.0/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen).

Summenformel / Masse des Kations: $(\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S})^+ (\text{Br})^-$ / 324.47

- 10 (ESI $^{+}$)-Massenspektrum : 324.4 = M^+ .

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

Beispiel 5

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-

- 15 pyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: $\text{A}^- = \text{Br}^-$)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester), Quarternisierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

- 20 Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 6

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-di-

- 25 methylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: $\text{A}^- = \text{Br}^-$)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quarternisierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

- 30 Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 7

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-

- 35 pyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: $\text{A}^- = \text{Br}^-$)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-hy-

droxy-2-phenylessigsäuremethylester) und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

- 5 Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 1 angegebenen Werten.

Beispiel 8

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

- 15 Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 4 angegebenen Werten.

20

Beispiel 9

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

- 25 Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester) und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

- 30 Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 10

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-

hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomergemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 11

- 10 Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid
(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Isopropanol durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 98% 3R,2'R- und 2% 3R,2'S-Isomer.

Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben. Da zur Umkristallisation bereits diastereomerenangereichertes Rohprodukt verwendet wird, erhält man eine höhere Stereoisomerenreinheit bei gleicher Anzahl der Kristallisationsschritte bzw. man benötigt zur gleichen Anreicherung eine geringere Zahl an Umkristallisationen.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

25 Beispiel 12

- Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid
(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

30 Umesterung und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Aceton durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 90% 3R,2'R- und 10% 3R,2'S-Isomer.

Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 11 beschrieben.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 13

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-
5 pyrrolidinium bromid.

Die Umesterung wird wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Quarternisierung :

Die freie Base, gelöst in Aceton, welches einen Wassergehalt von 1 % aufweist, wird
durch Zugabe von 1,3 eq Methylbromid quarterniert und das kristallin anfallende Produkt
10 mit etwa 74% Ausbeute (bezogen auf erwünschtes Diastereomer) abgesaugt. Das Dia-
stereomerenverhältnis beträgt 95 zu 5 oder besser.

Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben. Da zur Um-
kristallisation bereits diastereomerenangereichertes Rohprodukt verwendet wird, erhält
man eine höhere Stereoisomerenreinheit bei gleicher Anzahl der Kristallisationsschritte
15 bzw. man benötigt zur gleichen Anreicherung eine geringere Zahl an Umkristallisatio-
nen.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen
Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

20 Bei ansonsten gleicher Vorgehensweise, aber unter Verwendung von Aceton mit einem
Wassergehalt zwischen 0,5 und 2%, in dem soviel Base gelöst wird, dass sie bezüglich
der Lösungsmittelmenge mit einer Konzentration zwischen 5 und 20 Gewichtsprozent
vorliegt, erhält man bei der Quarternisierung hinsichtlich der Diastereomerenanreiche-
rung vergleichbare Ergebnisse.

25

Beispiel 14

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl
pyrrolidinium bromid.

Die Umesterung wird wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, die Quarternisie-
30 rung wie in Beispiel 13 beschrieben.

Die Diastereomerentrennung erfolgt mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemi-
sches in Isopropanol, welches einen Wassergehalt von 0,5% aufweist. Nach nur einma-
liger Wiederholung der Umkristallisierung beträgt der Anteil an unerwünschtem Diaste-
reomer weniger als 0,5%.

35 Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen
Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Bei ansonsten gleicher Vorgehensweise, aber unter Verwendung von Isopropanol mit einem Wassergehalt zwischen 0,2% und 3%, von dem soviel zugesetzt wird, dass das Rohprodukt bezüglich der Lösungsmittelmenge mit einer Konzentration zwischen 5 und 30 Gewichtsprozent vorliegt, erhält man nach zweimaligem Umkristallisieren hinsichtlich
5 der Diastereomerenanreicherung vergleichbare Ergebnisse.

Beispiel 15

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid.

10 Die Umesterung wird ähnlich wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Quarternisierung:

6 kg der Glycopyrrolat-Base werden in 55 Liter Aceton, welches einen Wassergehalt von etwa 1% aufweist, gelöst und die Mischung auf -5°C (± 5) abgekühlt. Man leitet 1,3 Äquivalente gasförmiges Brommethan langsam ein, so dass es in die gekühlte Lösung
15 einkondensieren kann. Anschließend erwärmt man während 3 Stunden auf Raumtemperatur und lässt weitere 3 Stunden rühren. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und zum Entfernen von Methylbromid aus dem Produkt mit 10 Liter Aceton nachgewaschen.

20 Durch Trocknen erhält man das Rohprodukt als kristallinen, weißen Niederschlag in etwa 70% Ausbeute (bezogen auf erwünschtes Diastereomer), worin weniger als 5 % des unerwünschten Diastereomers enthalten sind.

Umkristallisation:

Zum Niederschlag gibt man 20 Liter Isopropanol zu, welches einen Wassergehalt von
25 0,5% Wasser aufweist und erhitzt diese Mischung unter Rückfluss. Wenn sich der Feststoff vollständig gelöst hat, filtriert man die Lösung, um von Schwebstoffen zu reinigen. Zur Kristallisation kühlt man die Lösung über einen Zeitraum von 3 Stunden auf Raumtemperatur ab. Nach weiteren 3 Stunden, kann man das ausgefallene Produkt absaugen, wobei mit 5 Liter Isopropanol nachgewaschen wird.

30 Eine einmalige Wiederholung des Umkristallisationsvorgangs reicht aus, um (3R,2'R)-Glycopyrroloniumbromid in einer Qualität zu erhalten, welche die Anforderungen an einen Wirkstoff zur Herstellung von Arzneimittel übertrifft, d.h. es sind in Summe weniger als 0,5% der anderen drei Stereoisomere und weniger als 1% Gesamtverunreinigungen enthalten.

Beispiel 16

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyr-
5 rolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchge-
führt.

Die entstandene Diastereomerenmischung aus (3R,2'S)- und (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-
10 2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid wird im Verhältnis von
etwa eins zu eins isoliert.

3 g dieses Diastereomerengemisches werden in 21 ml Aceton, welches einen Wasser-
gehalt von 1% aufweist, suspendiert und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ab-
saugen des Feststoffes liefert 1,047 g, worin das erwünschte Diastereomer mit 93% de
15 enthalten ist

Beispiel 17

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyr-
rolidiniumbromid

20 (Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quarternisierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchge-
führt.

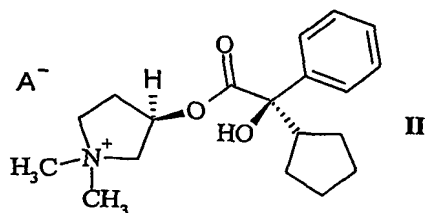
Die entstandene Diastereomerenmischung aus (3R,2'S)- und (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-
2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid wird im Verhältnis von
25 etwa eins zu eins isoliert.

8 g dieses Diastereomerengemisches werden in 40 ml siedendem Isopropanol, welches
einen Wassergehalt von 0,5 % aufweist, gelöst und anschließend die Lösung über einen
Zeitraum von 3 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach weiteren 3 Stunden Rüh-
ren bei Raumtemperatur, wird das ausgefallene Produkt abgesaugt. Man erhält 2,227 g
30 Feststoff, worin das erwünschte Diastereomer mit 96 % de enthalten ist.

Patentansprüche:**1. Verfahren zur**

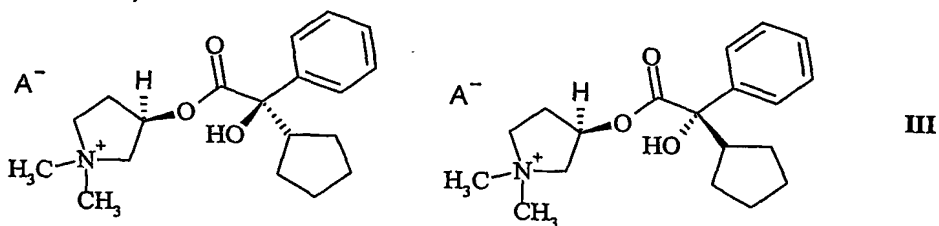
- 5 a) Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),

10



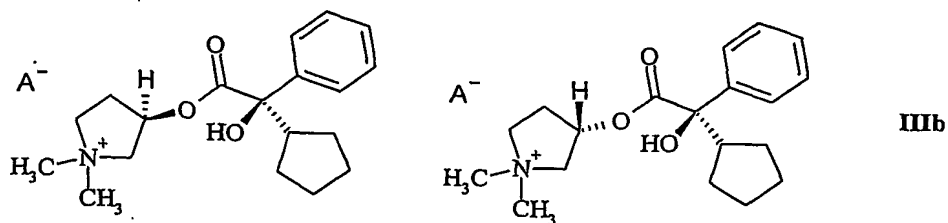
aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Iso-
mer (Formel III)

15



oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und
20 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

20

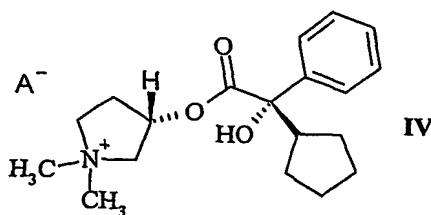


25

oder

- b) Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

30

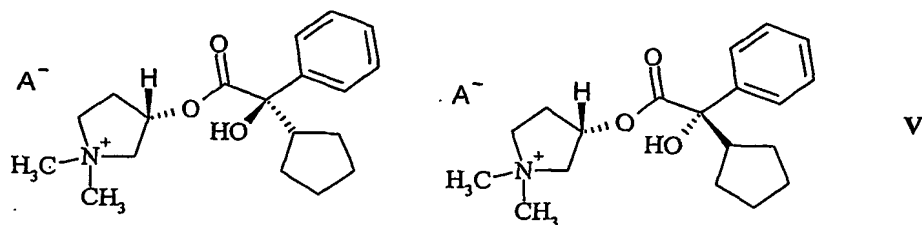


35

aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Iso-
mer (Formel V)

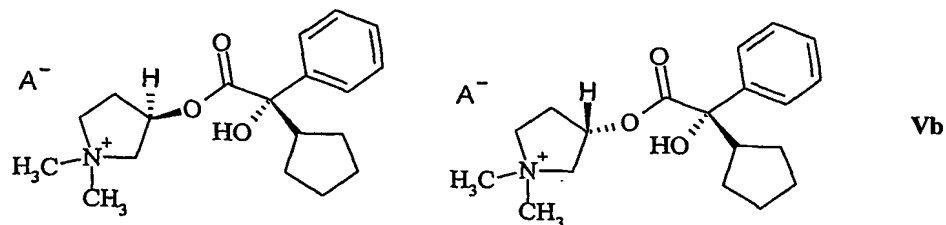
- 21 -

5



oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

10

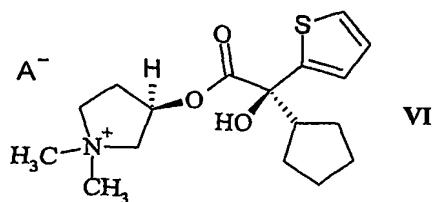


15

oder

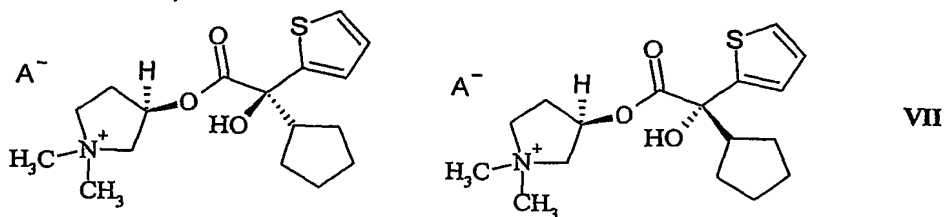
c) Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),

20



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)

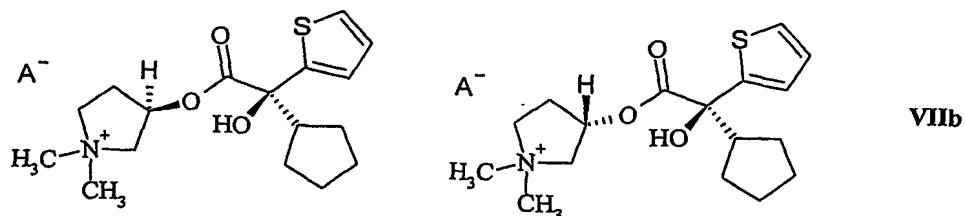
25



30

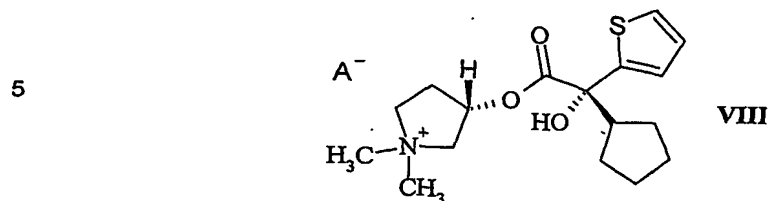
oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)

35

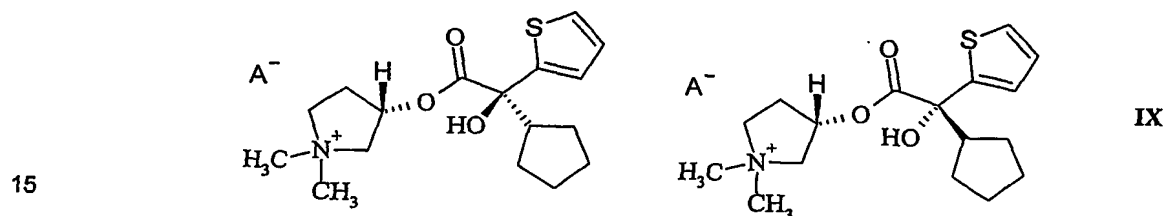


oder

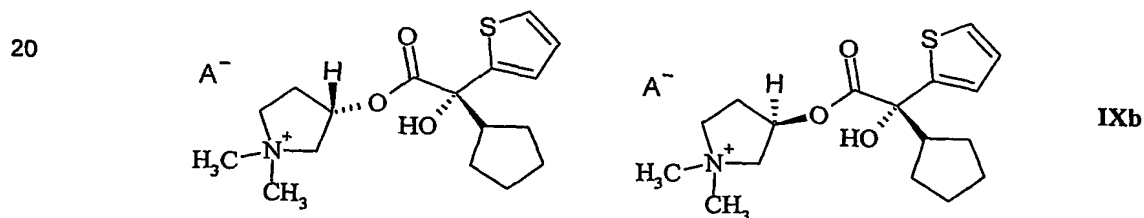
d) Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



10 aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



- 25 dadurch gekennzeichnet,
- dass man bei der Quarternisierung zu den oben genannten Diastereomerengemischen ein geeignetes Lösungsmittel verwendet, um das jeweils zu isolierende Stereoisomer angereichert als Niederschlag zu erhalten und/oder
- 30 dass man die oben beschriebenen Diastereomerengemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder -gemisch umkristallisiert und dabei das jeweils gewünschte Isomer angereichert erhält.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet werden, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin
 - 35 anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.
 3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem man bei der Quarternisierung zu den genannten Diastereomerengemischen der quartären Salze ein geeignetes Lösungs-

mittel, wie z.B. Isopropanol oder Aceton, verwendet und somit die genannten Stereoisomere im entstehenden Niederschlag in angereicherter Form isoliert.

4. Verfahren nach Anspruch 1,2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst und ein
5 zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt wird, um die Kristallisation herbeizuführen.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem bevorzugt zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet werden/wird und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt wird.
- 10 6. Verfahren gemäß Anspruch 1,2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst wird und durch Abkühlung Kristallisation erfolgt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, bei dem das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst wird und die Kristallisation bei Abkühlung auf
15 Raumtemperatur oder darunter erfolgt.
8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1-7 bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Vorreinigungsstufe zum Erzielen einer primären Diastereomerenanreicherung oder, bei bereits erfolgter Anreicherung, zu einer weiteren Steigerung der Diastereomerenreinheit.
- 20 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Lösungsmittel vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus verzweigten und unverzweigten Alkoholen mit niederem Molekulargewicht, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Propanol, tert-Butanol, Isobutanol, n-Butanol, sowie Aceton, Butanon, Acetonitril,
25 jeweils rein oder als Gemische mit anderen Lösungsmitteln, verwendet werden.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Quarternisierung ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als etwa 5%, noch bevorzugter etwa 0,5 – 2%, am bevorzugtesten etwa 1% verwendet wird.
- 30 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei beim Umkristallisieren ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise etwa 0,2 - 3%, bevorzugter etwa 0,5% verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/12 C07D409/12 A61K31/381 A61K31/40 A61K31/4025
A61P1/06 A61P13/06
/(C07D409/12, 333:00, 207:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98/21183 A (NOE CHRISTIAN R ; WAELEBROECK MAGALI (BE); LAMBRECHT GUENTER (DE); CZEC) 22 May 1998 (1998-05-22) cited in the application Seite 1, Formel (I) Seite 2, letztes Drittel page 3, line 1 - line 2 page 5, paragraph 2 page 10, paragraph 2 examples 1,3</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2004

Date of mailing of the international search report

17/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14432

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WANG, Z. ET AL.: "USE OF CYCLODEXTRINS AS CHIRAL SELECTOR FOR THE CHIRAL SEPARATION OF ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS ANISODAMINE AND GLYCOPYRROLONIUM IN CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS" JOURNAL OF HIGH RESOLUTION CHROMATOGRAPHY., vol. 19, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 697-699, XP002055747 DE WILEY VCH, WEINHEIM. Seite 697, linke Spalte, Absatz 2 Seite 697, rechte Spalte, Absatz 2 Seite 699, Abbildung 4</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/14432

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 6
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See the Supplemental Sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Claims 1-4, 6

The current claims 1-4 and 6 relate to a method characterized in each case by a desirable feature, namely the use of a "suitable solvent". Therefore the claims encompass all conceivable methods that have this feature, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. (cf. page 5, lines 28-32; page 6, lines 14-28).

In the present case the claims lack the appropriate support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the method by the desired result. This lack of clarity is also such that it is impossible to carry out a meaningful search over the entire range of protection sought.

Therefore the search was directed to the parts of the claims which appear clear, supported or disclosed in the above sense, namely the parts concerning claims 4 and 8 to 12, the description insofar as it relates to these claims, and the examples.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14432

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9821183	A	22-05-1998	WO 9821183 A1	22-05-1998
			AT 238280 T	15-05-2003
			AU 745331 B2	21-03-2002
			AU 4856097 A	03-06-1998
			CA 2271276 A1	22-05-1998
			CN 1237159 A	01-12-1999
			DE 59709927 D1	28-05-2003
			DK 937041 T3	11-08-2003
			EP 1371645 A1	17-12-2003
			EP 1369414 A1	10-12-2003
			EP 0937041 A1	25-08-1999
			ES 2195121 T3	01-12-2003
			HU 9903791 A2	28-03-2000
			JP 2001504459 T	03-04-2001
			NO 991056 A	11-05-1999
			NZ 336202 A	27-10-2000
			PL 332595 A1	27-09-1999
			PT 937041 T	30-09-2003
			SI 937041 T1	31-10-2003
			US 6307060 B1	23-10-2001
			US 2003220400 A1	27-11-2003
			US 2002173536 A1	21-11-2002

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14432

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D207/12 C07D409/12 A61K31/381 A61K31/40 A61K31/4025
A61P1/06 A61P13/06
//(C07D409/12, 333:00, 207:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 98/21183 A (NOE CHRISTIAN R ; WAELBROECK MAGALI (BE); LAMBRECHT GUENTER (DE); CZEC) 22. Mai 1998 (1998-05-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Formel (I) Seite 2, letztes Drittel Seite 3, Zeile 1 - Zeile 2 Seite 5, Absatz 2 Seite 10, Absatz 2 Beispiele 1,3 ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

INTERNATIONALE FÖRSCHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14432

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WANG, Z. ET AL.: "USE OF CYCLODEXTRINS AS CHIRAL SELECTOR FOR THE CHIRAL SEPARATION OF ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS ANISODAMINE AND GLYCOPYRROLONIUM IN CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS" JOURNAL OF HIGH RESOLUTION CHROMATOGRAPHY., Bd. 19, 1. Dezember 1996 (1996-12-01), Seiten 697-699, XP002055747 DE WILEY VCH, WEINHEIM. Seite 697, linke Spalte, Absatz 2 Seite 697, rechte Spalte, Absatz 2 Seite 699, Abbildung 4</p> <p>-----</p>	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14432

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4, 6
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4, 6

Die geltenden Patentansprüche 1-4 und 6 beziehen sich auf ein Verfahren, jeweils charakterisiert durch ein erstrebenswertes Merkmal, nämlich die Verwendung eines "geeigneten Lösungsmittels". Die Patentansprüche umfassen daher alle denkbaren Verfahren, die dieses Verfahrensmerkmal aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Artikel 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert (vgl. Seite 5, Zeilen 28-32; Seite 6, Zeilen 14-28). Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Artikel 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Ansprüche 4, 8-12, die Beschreibung soweit sie sich auf die vorgenannten Ansprüche bezieht und die Beispiele.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14432

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9821183 A	22-05-1998	WO 9821183 A1	22-05-1998
		AT 238280 T	15-05-2003
		AU 745331 B2	21-03-2002
		AU 4856097 A	03-06-1998
		CA 2271276 A1	22-05-1998
		CN 1237159 A	01-12-1999
		DE 59709927 D1	28-05-2003
		DK 937041 T3	11-08-2003
		EP 1371645 A1	17-12-2003
		EP 1369414 A1	10-12-2003
		EP 0937041 A1	25-08-1999
		ES 2195121 T3	01-12-2003
		HU 9903791 A2	28-03-2000
		JP 2001504459 T	03-04-2001
		NO 991056 A	11-05-1999
		NZ 336202 A	27-10-2000
		PL 332595 A1	27-09-1999
		PT 937041 T	30-09-2003
		SI 937041 T1	31-10-2003
		US 6307060 B1	23-10-2001
		US 2003220400 A1	27-11-2003
		US 2002173536 A1	21-11-2002